

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月31日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05414

研究課題名(和文) 磁場により誘起される音響・発熱・緩和現象を制御する磁性ナノ粒子材料の創製

研究課題名(英文) Synthesis of magnetic nanoparticle materials to control the phenomena of magnetoacoustic effect, heat dissipation and magnetic relaxation induced by external magnetic field

研究代表者

清野 智史 (SEINO, SATOSHI)

大阪大学・工学研究科・准教授

研究者番号：90432517

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：磁性ナノ粒子が溶媒中に分散した磁性流体に交流磁場を印加した際に誘起される、磁気緩和現象・磁気発熱現象・励磁音響現象について研究を行った。磁性ナノ粒子が溶媒中に分散した磁性流体の物性値、および交流磁場の印加条件をパラメータとして検討を行った。その結果、粒子表面に固定化された熱応答性分子の機能発現には、粒子を含む媒質全体の加温が必須であることが明らかになった。また系全体の加温を可能とする磁場発生装置の検討も行い、人体深部にも均一に交流磁場を印加できる可能性を提唱した。励磁音響現象については、その発現要因を説明する物理モデルの提案を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

磁性ナノ粒子への外部磁場の印加により誘起される様々な物理現象は、がん等の生体内の病変部位の非侵襲的な可視化や治療、あるいはバイオ分野での新たな研究ツール開発などへの応用が期待されています。実用化のためにはその原理の理解が必要です。その解明に向けて研究に取り組み、その一部を明らかにすることができました。また応用の側面から、磁性ナノ粒子の発熱をがん治療に応用するための磁場発生装置の設計と試作を行い、将来的な実用化に向けて必要な情報を得ることができました。

研究成果の概要(英文)：In this study, magnetoacoustic effect, magnetic heat dissipation phenomena and magnetic relaxation phenomena induced by application of alternating magnetic field on magnetic nanoparticles dispersed in solution system were investigated. The physical properties of the magnetic fluid and the application condition of an alternating magnetic field were examined as experimental parameters. It was revealed that heating of the entire medium is essential for the functional expression of the thermoresponsive molecule immobilized on the particle surface. In addition, the magnetic field generator which enables the application of homogeneous magnetic field deep inside the human bodies was designed. New physical models were proposed to explain the origin of magnetoacoustic phenomena.

研究分野：ナノ粒子工学

キーワード：ナノ粒子 磁性 磁場

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

磁性ナノ粒子への外部磁場の印加により誘起される、磁気緩和・励磁音響・発熱といった物理現象の利用は、同材料のバイオ医療分野への応用における最大の強みである。磁性粒子と磁場との相互作用は未だ明らかになっていない点も多く、その物理現象の理解と解明は学術的に追及すべき大きな課題であり、世界中で鎬を削って研究が展開されている。従来研究において、これら物理現象の理解の多くは磁性粒子の組成や粒子径を基に議論されてきた。しかし、生体内における標的部位の検出や治療、あるいは生体外での標的分子の検出や機能化といったバイオ医療応用においては、各応用に応じた表面修飾処理が必要である。表面修飾による粒子表面の磁性原子の挙動や磁性粒子間相互作用等への影響はこれまで議論されておらず、これらを含めた物理現象の理解と解明が必須の検討課題であると言える。

2. 研究の目的

磁性ナノ粒子への交流磁場印加により誘起される磁気緩和現象・励磁音響現象・磁気発熱現象について、表面修飾による材料基礎物性への影響を体系的に評価し、その外部磁場印加効果の物理的素過程を明らかにする。また得られた知見からそれぞれの用途での高性能化と最適化を進めていく。得られた知見を統合し、交流磁場下における磁性ナノ粒子の応答現象について新たなサイエンスを構築したい。

3. 研究の方法

【磁性ナノ粒子材料の設計および合成】

研究を行う前提として、物性や構造が制御されたナノ粒子の設計および合成を行う。磁気緩和現象についての理解を深めることを目的に、表面修飾状態も含めて物性の制御された磁性ナノ粒子の合成手法を確立する。また応用の側面から、中空形状の磁性ナノ粒子シェル内部に金ナノ粒子が固定化された粒子の合成を試みる。

【磁気緩和現象および磁気発熱現象】

磁気発熱現象の発現機構の最大の要因は磁気緩和現象である、これらを合わせて議論することとした。単独の磁性ナノ粒子による発熱機構として、Rosensweigにより提唱されたモデルが広く用いられているが、実際に実験系で得られた発熱量を再現できない場合も多い。粒子表面に固定化された熱応答性機能性分子の活性を評価することで、磁性粒子表面近傍の温度変化の追跡を狙う。また磁気発熱現象の応用先である磁気ハイパーサーミアによるがん治療を意図して、磁場発生装置の設計および構築を狙った研究を展開する。

【励磁音響現象】

励磁音響効果は発見されたばかりの新現象であり、その発生機構の解明と励磁音響波の特性評価は、世界的にも先進的な研究と位置づけられる。粒子物性が励磁音響波に及ぼす影響についての基礎物理の解明を主目的に、その生体内イメージングの可能性について検討する。

4. 研究成果

【磁性ナノ粒子材料の設計および合成】

磁性粒子の表面修飾分子のみを変化させることで、磁性粒子の一次粒子径は同じで二次粒子径のみが異なる磁性流体の合成手法を確立した。その結果、磁性流体の磁気特性は二次粒子径によらずほぼ変化しないことが分かった。また内部に金ナノ粒子を担持した中空磁性粒子の合成技術を構築し、新たな磁性ナノキャリアとしての可能性を提示することができた。これらの磁性ナノ粒子と市販磁性ナノ粒子とを併用し、磁気緩和現象、磁気発熱現象、励磁音響現象を検討するためのツールとして活用した。

【磁気緩和現象および磁気発熱現象】

磁性ナノ粒子および中空磁性粒子を用いて交流磁場印加による磁気発熱現象について詳細に検討を行った。その結果、磁性ナノ粒子の表面近傍のみを局所加温することは現実的に難しく、その表面に固定化された温度応答性分子の機能を誘起することはできないとの結論に至った。交流磁場印加により誘起される発熱現象の利用には、複数の磁性ナノ粒子からの発熱により媒質全体を加温する必要があることが確定的となった。

この結果は、磁気発熱現象をがんの温熱治療に適用するには、生体内で均一かつ強力に磁場を印加する必要性を強く示唆している。そこで、フェライトで構成した磁気回路型の磁場発生装置の実現可能性について検討を行った。最終的に臨床に応用するには、人体が入る 300 mm のギャップ幅に均一かつ強力に磁場を印加できる必要がある。その前段階として、ギャップ幅 50 mm 及び 100 mm の磁気回路から発生する交流磁場について、計算シミュレーション及び実機での測定により検討を行った。その結果、同機構により均一な磁場発生を実現できることを確認している。また同装置の実用化には、低電力での駆動が必須となる。等価回路計算を利用した手法により、動作周波数・励磁電流の発熱量に關係する要素がトレードオフの関係になっていることを見出し、共振回路の最適化手法を提示するに至った。上記の成果により、装置側の励磁能力と磁性ナノ粒子の発熱量との相関を整理することができ、生体内応用に必要となる磁

性粒子の物性値の議論が可能となった。

【励磁音響現象】

励磁音響現象の発現要因を検討するための基礎的な情報収集を行い、その発音機構について「粒子間モデル」と「磁場勾配モデル」の2つの機構を提案するに至った。粒子間モデルとは、交流磁場が印加された磁性流体中での磁性ナノ粒子の間に働く磁気力に注目している。粒子間に働く磁気力は外部磁場の2乗に比例し、また外部交流磁場の2倍の周波数になる。これは励磁音響波の特徴と一致しており、その発現要因として一定の妥当性があると言える。磁場勾配モデルでは、外部磁場中の磁性体が磁場勾配により受ける力に着目している。このモデルにおいても、磁性体が受ける力は外部磁場の2乗に比例し、また磁場周波数の2倍の周波数となり、励磁音響波の特徴と一致する。いずれのモデルが妥当かまでの特定には至らなかったものの、研究当初はブラックボックスとなっていた物理現象に対し、その解明に資する有力な知見を得ることができたと言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. 清野智史、中川貴、山本孝夫、“放射線を利用したナノ粒子合成技術の開発” Earozoru Kenkyu, 34 (2019) 22-27. (査読有)
2. 清野智史、“放射線を利用したナノ粒子合成技術の事業化～阪大発ベンチャー アクト・ノンパレルの挑戦～” 電気評論 5 (2018) 55-59
3. 清野智史 “放射線を利用した独自ナノ粒子合成技術と大学発ベンチャーでの実用化” 大阪大学工業誌 テクノネット, 4 (2017) 10-15.
4. 清野智史 “独自のナノ粒子合成法をコア技術とする大学発ベンチャーの取り組み” まぐね 12 (2017) 63 - 68.
5. R. Hasegawa, T. Nakagawa, S. Seino, T. A. Yamamoto, “Optimization of Resonant Circuit and Evaluation of Magnetic Field Uniformity with 50 mm Gap Magnetic Field Generator”, Journal of Magnetic Society of Japan 42 (2018) 92-95. (査読有)
6. Satoshi Seino, Kent Suga, Takashi Nakagawa, Takao A. Yamamoto, “Synthesis and characterization of hollow magnetic nanospheres modified with Au nanoparticles for bio-encapsulation”, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 427 (2017) 276-279. (査読有)

〔学会発表〕(計 22 件)

1. 2019/3/4-3/5 清野智史、“放射線を利用したナノ粒子合成技術の開発とその応用”、マテリアル・ファブリケーション・デザインセミナー
2. 2018/12/15 杉和文、伊藤哲也、中川貴、藤枝俊、清野智史、山本孝夫、“磁気ハイパーサーミアに用いる角型励磁コイルの性能評価”、第4回 IEEE 関西四国磁性研究会
3. 2018/12/15 伊藤哲也、中川貴、藤枝俊、清野智史、山本孝夫、“磁気ハイパーサーミア用磁場発生装置の励磁能力に空隙が及ぼす影響”、第4回 IEEE 関西四国磁性研究会
4. 2018/12/15 浅井隆久、中川貴、藤枝俊、清野智史、山本孝夫、“磁性流体の励磁音響効果の発音遅延時間の研究”、第4回 IEEE 関西四国磁性研究会
5. 2018/10/19 清野智史、“独自ナノ粒子合成技術を活用した大学発ベンチャーの起業”、日本セラミックス協会東海支部東海若手セラミスト懇話会 第57回・2018年 秋期講演会
6. 2018/9/11-9/14 伊藤哲也、中川貴、長谷川諒、清野智史、山本孝夫、“空隙 100 mm の磁気ハイパーサーミア用磁気回路型磁場発生装置の開発”、第42回日本磁気学会学術講演会
7. 2017/11/16-11/17 浅井隆久、中川貴、清野智史、山本孝夫、“磁性流体の物性が励磁音響効果に与える影響”、平成29年度 磁性流体連合会講演
8. 2017/9/25 清野智史、“独自のナノ粒子合成法をコア技術としたナノバイオ分野への挑戦”、埼玉大学先端産業国際ラボラトリー 第3回メディカル・イノベーション・ワークショップ
9. 2017/9/19-9/21 長谷川諒、佐藤暢彦、中川貴、清野智史、山本孝夫、“空隙 50 mm の磁気ハイパーサーミア用磁気回路型磁場発生装置の作成と磁場特性評価”、第41回日本磁気学会学術講演会
10. 2017/9/6-9/8 清野智史、大久保雄司、久貝潤一郎、中川貴、山本孝夫、“放射線還元法による貴金属ナノ粒子担持材料の合成”、日本金属学会 2017年秋学(第161回)講演大会
11. 2017/6/24 浅井隆久、中川貴、清野智史、山本孝夫、“磁性流体の粘性が励磁音響波に与える影響”、第3回 IEEE 関西四国磁性研究会
12. 2016/10/12-10/14 Takashi Nakagawa, Iwao Ishida, Satoshi Seino, Takao A. Yamamoto, “Sonic Wave Emission by Stimulated Magnetic Nanoparticles under Alternating Magnetic Field”, International Workshop on Magnetic Bio-Sensing.
13. 2016/09/01-09/03 中川貴、清野智史、山本孝夫、“磁性ナノ粒子を用いたがんの温熱治療：その周辺技術の開発状況”、日本ハイパーサーミア学会 第33回大会
14. 2016/5/31-6/4 S. Seino, K. Suga, T. Nakagawa, Takao A. Yamamoto, “Synthesis and

characterization of hollow magnetic nanospheres modified with Au nanoparticles for bio-encapsulation”, 11th International Conference on the Science and Clinical Applications of Magnetic Carriers.

15. 2016/4/23 佐藤暢彦、田中万貴人、中川貴、山本孝夫、清野智史、“磁気ハイパーサーミア用の均一磁場強度域の広い交流磁場発生装置の開発”, IEEE MAG 33 Kansai/Shikoku Chapter
16. 2015/12/3-12/4 石田巖、中川貴、清野智史、山本孝夫、“励磁音響効果の発生原理と音圧の周波数依存性”, 平成 27 年度磁性流体連合会
17. 2015/12/3-12/4 浜口真、中川貴、渡邊和真、清野智史、山本孝夫、“磁化測定による磁性ナノ粒子の磁気モーメント分布と交流磁場中での発熱特性の評価”, 平成 27 年度磁性流体連合会
18. 2015/10/30 菅健斗、清野智史、中川貴、山本孝夫、“酸化鉄中空微粒子の内部に金ナノ粒子を担持する手法の開発と特性評価”, 関西四国磁性研究会
19. 2015/10/30 田中万貴人、中川貴、清野智史、山本孝夫、“磁気ハイパーサーミア用磁場発生装置の設計および評価”, 関西四国磁性研究会
20. 2015/9/6-9/8 菅健斗、清野智史、中川貴、山本孝夫、“内部に金ナノ粒子を担持した中空酸化鉄微粒子の合成とその評価”, 第 39 回磁気学会学術講演会
21. 2015/9/6-9/8 石田巖、中川貴、清野智史、山本孝夫、“交流磁場印加により磁性流体から発生する励磁音響波の発音遅延時間に関する基礎研究”, 第 39 回磁気学会学術講演会
22. 2015/9/4 田中万貴人、中川貴、佐伯優樹、高橋正樹、清野智史、山本孝夫、“磁気ハイパーサーミア用磁場発生装置の設計”, 日本ハイパーサーミア学会

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

研究成果の一部は、大学発ベンチャーを介して利用可能です。

<http://www.act-nonpareil.com/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。